

**VERLAUFSUNTERSUCHUNGEN  
BEI BLEIEXPONIERTE MIT  
NIEDRIGER BLEIKONZENTRATION  
AM ARBEITSPLATZ**

Christl Bartelmeß

1977







Aus dem Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene  
und Medizinische Mikrobiologie der Universität München

Direktor: Professor Dr. Dr. H. EYER

VERLAUFUNTERSUCHUNGEN BEI BLEIEXPONIERTE  
MIT NIEDRIGER BLEIKONZENTRATION AM ARBEITSPLATZ

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

C h r i s t l   B a r t e l m e ß

aus

Baldham

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. Beckert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Eyer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 3. 1977.



## INHALTS - ÜBERSICHT

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| EINLEITUNG            | 1. Bleibelastung früher und heute<br>2. Problemstellung<br>3. Inkorporation, Stoffwechsel<br>und Wirkung von Blei                                                                                                                                                                                                                                                                            | Seite<br>1 |
| MATERIAL UND METHODIK | 1. Bleistaubkonzentration am<br>Arbeitsplatz<br>2. Blutbleispiegel<br>3. Hämoglobingehalt des Blutes<br>4. Delta-Aminlävulinsäure-Bestimmung<br>im Urin<br>5. Porphobilinogen-Bestimmung<br>im Urin<br>6. Koproporphyrin-Bestimmung<br>im Urin<br>7. Statistik                                                                                                                               | 6          |
| ERGEBNISSE            | 1. Staubbmessungen<br>2. Blut- und Urin-Untersuchungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14         |
| DISKUSSION            | 1. Methoden-Diskussion<br>a. Uringewinnung<br>b. Urin-Untersuchungen<br>c. Atom-Absorptions-Spektroskopie<br>d. Blutbleibestimmung<br>e. Bleistaub-Bestimmung<br>2. Ergebnis- und Grenzwert-Diskussion<br>a. MAK - Wert<br>b. Gesamtstaub und Bleistaub<br>c. Grenzwerte der untersuchten<br>Parameter<br>d. Mittelwerte<br>e. Allgemeines über den Blut-<br>bleispiegel<br>f. Korrelationen | 20         |

ZUSAMMENFASSUNG

Seite

35

LITERATUR

38

ANHANG

## EINLEITUNG

Blei hat im menschlichen Organismus keine nachweisbare physiologische Bedeutung. Es zählt nicht zu den Spurenelementen. Nimmt der Mensch Blei in sich auf, so vermag der Organismus dieses - dosisabhängig - zu tolerieren. Andererseits sind Bleivergiftungen seit Jahrhunderten bekannt, und die Forschungen hierüber sind intensiv betrieben worden. Die klassische Bleivergiftung ist in den letzten Jahrzehnten immer seltener aufgetreten: In den 30er Jahren sind in Westdeutschland jährlich mehrere 100 entschädigte Bleivergiftungen festgestellt worden; heute sind es rund 10/Jahr (35).

Dagegen ist heute die Wirkung so geringer Bleidosen, die noch keine klinischen Krankheitszeichen hervorrufen, in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Insbesondere aus arbeitsmedizinischen und sozialhygienischen Gründen ist die sichere, frühzeitige Erfassung einer bereits leicht erhöhten Bleiaufnahme wünschenswert.

Als Beispiele für das weite Spektrum geringer chronischer Bleieinwirkung auf den Organismus sind die diskutierte Chromosomenschädigung (32) zu erwähnen, wie auch die mögliche Wirkung auf neurologischem und psychiatrischem Gebiet bis hin zu der These, daß Blei einen Einfluß auf die allgemeine Kriminalität habe (34). Der Einfluß geringer chronischer Bleiaufnahme könnte demnach in spätere Generationen hineinwirken. Es ist auch zu vermuten, daß bei der Vielfalt der klinischen und subklinischen Symptomatik, die Blei hervorrufen kann, die ursächliche Wirkung des Bleis in vielen Fällen nicht beachtet wird.

Im Gegensatz zur lokal beschränkten Bleiintoxikation früherer Zeiten zeigt heute die geringe Bleibelastung mehr globalen

Charakter (Industrialisierung, Autoabgase, atmosphärisches Blei). Es ist also die gesamte Bevölkerung betroffen und somit auch Risikogruppen wie Kinder, Schwangere und alte Menschen. Von besonderem Interesse sind daher Untersuchungen über die Wirkung geringer Bleiexposition und deren Auswirkung bei langer Expositionszeit.

Bisher wurden jedoch nur wenige Untersuchungen durchgeführt, die sich mit dem Nachweis asymptomatischer Bleiakкумуляtion, d. h. niedriger Bleiexposition beschäftigen. Zu nennen sind: BECKERT ( 3 ): Untersuchungen an Schriftsetzern einer Münchner Großdruckerei. LEHNERT (16): Untersuchungen an Müll- und Straßenarbeitern in Frankfurt/Main. SCHMIDT und SANSONI (29): Auswirkungen der Bleibelastung auf Münchner Verkehrspolizisten. LORANT (17): Untersuchung an straßenstaubexponierten Berufsgruppen in Wien. LEHMANN und ULLMANN (14): Untersuchungen an Handsetzern einer Ostberliner Druckerei.

In diesem Rahmen ist auch die Absicht der vorliegenden Arbeit zu sehen. Untersucht wurden Schriftsetzer in einer Großdruckerei mit einer über mindestens 8 Jahre bestehenden geringen Bleiexposition. Die Untersuchung erhält eine zusätzliche Bedeutung insofern, als vor 6 Jahren eine fast identische Untersuchung derselben Personengruppe durchgeführt wurde ( 3 ) und somit eine Verlaufsbeobachtung möglich ist.

Ziel der Untersuchung war:

1. Feststellung der Wirkung geringer Bleiexposition auf den Organismus.
2. Verlaufsstudie über eine wenigstens 8-jährige niedrige, relativ konstante Bleikonzentration am Arbeitsplatz.
3. Vergleich der gewonnenen Werte mit den Ergebnissen der Untersuchung vor 6 Jahren und den vergleichbaren Resultaten anderer Autoren.

#### 4. Beurteilung der Brauchbarkeit verschiedener Untersuchungsmethoden bei geringer Bleibelastung.

Bei vermehrter Bleiaufnahme sind lange bevor klinische Symptome erkennbar werden bestimmte biochemische Reaktionen nachweisbar, die bei nicht bleiexponierten Menschen fehlen. Umstritten ist, ob diese biochemischen Reaktionen bereits als Zeichen einer Schädigung aufzufassen sind, oder ob nur eine Gefährdung vorliegt bzw. bei Laborwerten unterhalb bestimmter Grenzwerte noch nicht einmal eine Gefährdung besteht.

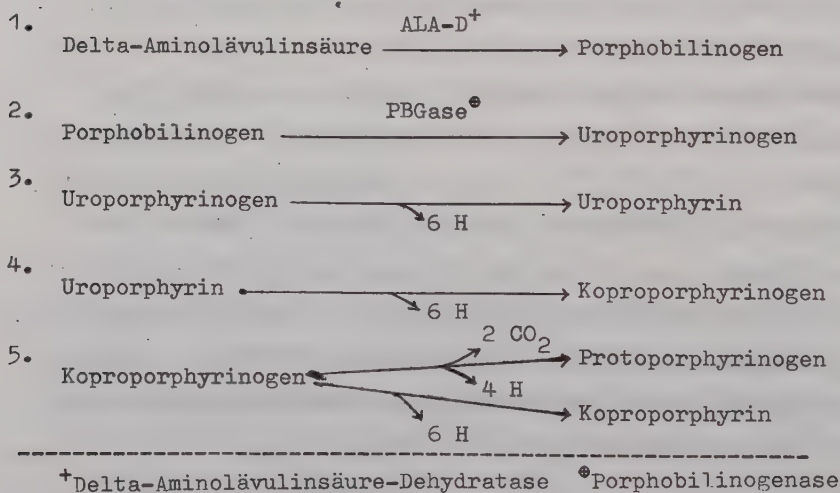
Die Bleipartikel in der Atemluft, die bis in die Alveolen gelangen, werden zu nahezu 100 % mit einer Halbwertszeit von 6,5 Std. (25) resorbiert. Der eingeatmete, nicht alveolengängige Bleianteil wird teilweise wieder ausgeatmet, teilweise verschluckt und im Verdauungstrakt zu ca 5 bis max. 10 % resorbiert (27). Blei wird als Analogstoff in den normalen Stoffwechsel eingeschleust. Es wird z.B. an Stelle von Calcium in die Knochen eingebaut und bildet dort einen Bleipool. Wie die einzelnen Vorgänge der Kalzifikation des Knochens noch nicht genau bekannt sind, so ist man auch bei der Ablagerung des Bleis im Knochen auf Hypothesen angewiesen. Es kann aber angenommen werden, daß auch hier das Löslichkeitsprodukt eine entscheidende Rolle spielt. Überschreitet das Löslichkeitsprodukt ( $[Pb^{++}] \times [PO_4^{--}]$ ) einen bestimmten Wert, so fällt das praktisch unlösliche und verhältnismäßig reaktionslose Blei-Phosphat aus. Reichliche Calcium- und Phosphatzufuhr und die Aufnahme von Vitamin D bewirken somit über die Heraufsetzung des Löslichkeitsprodukts eine Ablagerung von Blei im Knochen. Auch die im Knochen vorkommende alkalische Phosphatase beein-

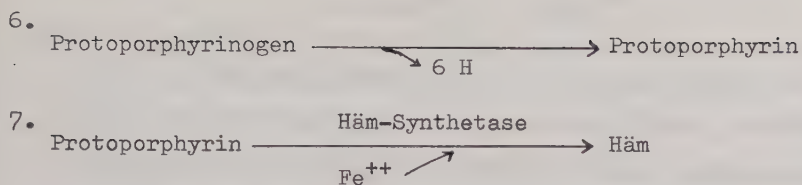
fließt das Löslichkeitsprodukt, indem es Phosphat freisetzen kann. Umgekehrt vermögen eine stark verminderte Calcium- und Phosphatzufuhr und Vorgänge, die zur Calciummobilisierung führen, wie die Gabe von Parathormon oder das Herbeiführen einer Azidose Blei aus dem Knochen zu mobilisieren, wodurch das Blei wieder biologisch aktiv wird (42). Weitere Bleidepots stellen die Haare und das Dentin dar.

ZIELHUIS (39) bezeichnet eine bestimmte Höhe des Blutbleispiegels als "No-Effect-Level". Erst über diesem Spiegel ist das im Blut vorhandene Blei biologisch aktiv.

Zahlreiche der vielfältigen Bleiwirkungen haben ihre Ursache in einer Hemmung der Enzymaktivität, nach SCHLIPKÖTER (28) durch Bindung des Bleis an die Sulfhydrylgruppen der Fermente. Da Aktivitätsmessungen nur mit einem gewissen technischen Aufwand möglich sind und das enzymabhängige Substrat einfacher zu bestimmen ist, dient die Substratbestimmung zum indirekten Bleinachweis. Am besten untersucht sind hier die durch Bleieinwirkung gestörten Vorgänge des Porphyrinstoffwechsels und damit der Häm synthese.

Die wichtigsten Schritte der Häm synthese sind:





Eine Enzymblockierung soll bei 1., 2. und 7. erfolgen. Der Bleinachweis wird daher durch die vermehrte Ausscheidung von Delta-Aminolävulinsäure (ALA), Koproporphyrin (KP) und Porphobilinogen (PBG) im Urin geführt.

Die Delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase (ALA-D) ist auch für den Aufbau anderer hämenthaltender Atmungsfermente erforderlich. Nach ACHMEDOVA (1) hemmt Blei die Mono-Amino-Oxydase-Aktivität, was zu einer Abnahme der Serotonin-Konzentration im Gehirn und Dünndarm führt. SAWINSKY (26) beschreibt bei erheblicher Bleiexposition (112 bis  $625\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) eine Herabsetzung der Phagozytoseaktivität und der Lebensdauer der Leukozyten.

## MATERIAL UND METHODIK

In der Maschinensetzerei einer Druckerei entsteht trotz der vorhandenen vorgeschriebenen Sicherheitsvorkehrungen Bleistaub. Dieser weitgehend homogenen und konstanten Bleistaubkonzentration sind die dort beschäftigten Setzer während ihrer Arbeitszeit ausgesetzt. 92 solche Bleiexponierte einer Großdruckerei (90 Männer und 2 Frauen) waren 1967 (3) auf verschiedene Parameter untersucht worden, die Rückschlüsse auf erhöhte Bleiaufnahme ziehen lassen. Jetzt wurden diese Untersuchungen an 44 dieser 1967 beteiligten Personen wiederholt. Sie waren bei der Wiederholungsuntersuchung zwischen 33 und 65 Jahre alt (Durchschnittsalter 45,6 Jahre), alle männlichen Geschlechts und mindestens 8 Jahre in dieser Setzerei beschäftigt. Schwere Erkrankungen, wie Anämie, schwerer Leberschaden oder eine Intoxikation, die die Untersuchungsergebnisse hätten beeinflussen können, bestanden nicht.

Es wurden folgende Bestimmungen durchgeführt: Bleistaubkonzentration am Arbeitsplatz, Bleispiegel und Hämoglobingehalt des Bluts der Schriftsetzer, sowie ALA, KP und PBG im 24-Stunden-Urin.

Analoge vergleichende Untersuchungen wurden bei 13 nicht bleiexponierten, klinisch gesunden Personen ausgeführt. Von ihnen waren 7 männlichen und 6 weiblichen Geschlechts. Das Alter lag zwischen 24 und 49 Jahren (Durchschnittsalter 36,2 Jahre).

### Bleistaubkonzentration am Arbeitsplatz

Zum Sammeln des Staubs diente das Gerät: GRAVICON SM 16713 der Firma SARTORIUS, versehen mit Microsorbanfiltern (Polystyrol) von SARTORIUS. Die Staubproben wurden innerhalb einer Woche an

5 verschiedenen Arbeitsplätzen gewonnen und zwar so, daß die Raumluft im Atembereich der Setzer durch das Filter gesaugt wurde. Auf dem Filter scheidet sich der Schwebestaub ab. Das Ansaugegerät war an jedem der 5 Messorte 7 Std. 15 Min. eingeschaltet. Diese Zeit entsprach in etwa der täglichen Arbeitszeit der Setzer. Die Breite (H) des Spalts, durch den die Luft angesaugt wird und zum Filter gelangt, wurde mit 12,25 mm so berechnet, daß dies einer Ansaugengeschwindigkeit von 1,25 m/sec entspricht, eben jener Geschwindigkeit, mit welcher die Atemluft die Nase passiert.

H errechnete sich nach der Formel:

$$H = \frac{Q}{D \times \pi \times v}$$

wobei Q = angesaugte Luftmenge

D = Filterdurchmesser

v = Ansaugengeschwindigkeit

$$Q = 25 \text{ m}^3/\text{Std.} = \frac{25 \times 10^9}{3,6 \times 10^3} \text{ mm}^3/\text{sec} \quad Q = 6,94 \times 10^6 \text{ mm}^3/\text{sec}$$

$$D = 144,4 \text{ mm} = 1,444 \times 10^2 \text{ mm}$$

$$v = 1,25 \text{ m/sec} = 1,25 \times 10^3 \text{ mm/sec}$$

$$\pi = 3,14$$

$$H = \frac{6,94 \times 10^6}{1,44 \times 10^2 \times 3,14 \times 1,25 \times 10^3}$$

$$H = 12,25 \text{ mm}$$

=====

Die pro Stunde angesaugte Luftmenge ließ sich am Gerät einstellen.

Die Aufbereitung der Filter erfolgte nach einer von WINKEL (37,38) beschriebenen Methode<sup>+</sup>: Die mit dem abgeschiede-

---

<sup>+</sup> ausgeführt im Bayer. Landesinstitut f. Arbeitsmedizin,

nen Staub behafteten Filter wurden in Trichloräthylen gegeben, in welchem sich Polystyrol auflöst. Man erhielt eine Staubsuspension in Trichloräthylen, welche durch ein Membranfilter (Cellulose) filtriert wurde. Membranfilter sind beständig gegenüber Trichloräthylen und gewichtskonstant. Vor und nach dem Filtriertvorgang wurden die Filter bei  $100^{\circ}$  getrocknet und gewogen. Sodann wurde das beaufschlagte Membranfilter mit konz.  $\text{HNO}_3$  und 30 %iger  $\text{H}_2\text{O}_2$  chemisch aufgeschlossen: Membranfilter wird zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  oxydiert, Blei wird zu  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ . Der Rückstand wurde für die Atom-Absorptions-spektroskopische Bestimmung in Messkölbchen mit aqua bidest auf 200 bzw. 250 ml aufgefüllt.

Die Messung mit dem Atom-Absorptions-Spektro-Photometer<sup>+</sup> erfolgte in der selben Weise wie die des Blutbleispiegels. Prinzip und Ausführung sind dort beschrieben.

Berechnung: Auf der Eichkurve abgelesene  $\mu\text{g Pb} = \mu\text{g Pb/ml}$  Lösung. Dieser Wert x 200 oder 250 (je nach Auffüllung des Rückstands auf 200 oder 250 ml) = mg Pb/abgewogenen Gesamtstaub. Errechnete mg Pb/gewogenen Gesamtstaub : filtrierte Luftmenge = mg Pb/m<sup>3</sup> Luft.

#### Blutbleispiegel der Setzer

Den Versuchspersonen wurde an dem Tag, an dem der Urin gesammelt wurde, während der Arbeitszeit mit Venülen aus V-2-A-Stahl 5 - 10 ml Venenblut entnommen, wobei das Blut direkt aus der Venüle in Polyäthylen-Röhrchen tropfte (Vermeidung von exogenen Bleizusätzen zum Blut und keine Wertverfälschungen bei längerem Stehenlassen). Bei allen bleiexponierten Untersuchten erfolgte die Blutentnahme etwa zur gleichen Zeit am späten Vormittag.

---

<sup>+</sup> ausgeführt im Bayer. Landesinstitut f. Arbeitsmedizin, München

Die Bestimmung des Blutbleis geschah mittels der flammenlosen Atom-Absorptions-Spektroskopie (AAS) mit dem Atom-Absorptions-Spektro-Photometer, Modell 300 der Firma Perkin-Elmer mit Deuterium-Kompensation und Graphitrohrküvette HGA 70<sup>+</sup>.

Ihr Prinzip: Das von einem elektrisch angeregten Atom ausgesandte Licht (Hohlkathodenlampe) wird von einem verdampften Atom des gleichen Elements absorbiert. Dieser Vorgang wird messtechnisch festgehalten. Das zu analysierende Metallatom wird durch elektrische Energie (Graphitrohrküvette) verdampft. Durch diesen Dampf schickt man einen Lichtstrahl von der Wellenlänge jenes Elements, welches man bestimmen möchte. Die Schwächung dieses Lichtstrahls ist der Konzentration des gesuchten Elements logarithmisch proportional.

Die Vorbereitung des Vollbluts erfolgte nach folgenden Schritten: Abwiegen der Blutprobe zusammen mit dem Gläschen, Einbringen in einen bleifreien Kjeldahl-Kolben, Zurückwiegen des Gläschens mit dem noch anhaftenden Blut. Die Gewichts Differenz = Einwaage Blut. Hydrolysieren der eingewogenen Blutmenge mit konz.  $\text{HNO}_3$ , Aufschluß mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Veraschung mit 30 %iger  $\text{H}_2\text{O}_2$  und Auffüllen des Veraschungsprodukts auf 25 ml mit aqua bidest. Diese chemische Naßveraschung vor Durchführung der AAS ist unerläßlich, da sonst durch die organische Matrix im Blut bei der Atomisierung des Bleis störende Rauchpeaks eine Auswertung unmöglich machen würden.

Atom-Absorptions-spektroskopische Messung: 20  $\mu\text{l}$  der so vorbereiteten Blutprobe wurden in der Graphitrohrküvette stufenweise zur Verdampfung gebracht (Programm 7: 100°: Verdampfung von  $\text{H}_2\text{O}$ , 450°: Zerstörung der organischen Reste, 1800°: Verdampfung von Blei).

---

\* ausgeführt im Bayer. Landesinstitut f. Arbeitsmedizin, München

Die Messung wurde über einen Schreiber vorgenommen und das Messergebnis wie folgt ausgewertet: Ausmessen der Peakhöhe, Ablesen auf der Eichkurve, gefundene  $\mu\text{g Pb/ml} \times 25 = \mu\text{g Pb/Einwaage Blut}$ . Umrechnen auf 100 g Blut.

#### Hämoglobin-Gehalt des Bluts

Diese Bestimmung erfolgte photometrisch nach dem in Klinik und Praxis gebräuchlichen Verfahren: Quantitative Umwandlung der im Blut enthaltenen Hb-Derivate mittels einer Reaktionslösung der Firma MERCK in Hb-Cyanid. Messung des gebildeten Farbstoffs im EPPENDORF-Photometer mit dem Hg-Filter 546 nm und einer Küvette von 1 cm Schichtdicke. Berechnung aus der gefundenen Extinktion nach der Formel:

$$\text{Hb} = (\text{Extinktion} \times 36,77) \text{g/100 ml}$$

Der Urin wurde nach einer genauen schriftlichen Anleitung<sup>+</sup> 24 Std. lang von morgens an gesammelt und dann die Urinproben noch am selben Vormittag im Labor untersucht. Für sämtliche Urinalysen wurde ein BECKMAN-Spektralphotometer DU verwendet.

#### Delta-Aminolävulinsäure-Bestimmung im 24-Std.-Urin

Sie wurde nach dem Ionenaustausch-Verfahren nach MAUZERALL und GRANICK (21) durchgeführt. Prinzip: ALA wird aus dem Harn mit Ionenaustauschern isoliert, d. h. von anderen EHRLICH-positiven Substanzen abgetrennt und mit Acetylaceton zu einem Pyrrolkörper mit freier  $\alpha$ -Stellung kondensiert. Diese Verbindung geht mit modifiziertem EHRLICH-Reagens eine Farbreaktion ein. Die Extinktion der gefärbten Verbindung wird photometrisch gemessen.

Die Durchführung der Bestimmung umfasste folgende Schritte: Man bereitete für eine Urinprobe 2 Ionenaustauscher-Säulen vor,

<sup>+</sup> siehe Anhang

eine Anionenaustauscher-Säule nach Vorschrift aus Dowex 2 x 8 (im Folgenden Säule I genannt) und eine Kationenaustauscher-Säule aus Dowex 50 x 8 (im Folgenden Säule II genannt). Durch Säule I ließ man mit einer Geschwindigkeit von 3 Tropfen/0,5 Min. 1 ml Harn laufen und danach 2 x 2 ml aqua bidest. Alles wurde zusammen aufgefangen. An Säule I war PBG adsorbiert. Das Eluat wurde auf Säule II gegeben. Nach dem Durchlaufenlassen von 4 x 4 ml aqua bidest zur Entfernung des Harnstoffs war an Säule II ALA adsorbiert. Man erhielt sie im Eluat, indem man Säule II mehrmals mit 0,5 m Na-Acetatlösung auswusch. Das Eluat versetzte man in einem Messkölbchen mit 0,2 ml Acetylaceton, füllte mit Acetatpuffer (pH 4,6) auf 10 ml auf und gab das Kölbchen 10 Min. lang in kochendes Wasserbad. Nach dem Erkalten mischte man 2 ml der Lösung mit der gleichen Menge frisch hergestellten modifizierten EHRLICH-Reagens' (1 g p-Dimethylaminobenzaldehyd + 8 ml 70 %ige Perchlorsäure + 30 ml Acid. aceticum glaciale + konz. Essigsäure ad 50 ml). Nach 15 Min. wurde im BECKMAN - Spektralphotometer bei 553 m $\mu$  die Extinktion gemessen gegen einen Leerwert, der aus 7 ml Na-Acetat, 0,2 ml Acetyl-Aceton und Acetatpuffer ad 10 ml bestand.

Der gefundene Wert x 47 ergab  $\mu\text{g}$  ALA/ml Urin.

Zur weiteren Verwendung der Ionenaustauscher ist eine Regenerierung erforderlich. Sie erfolgte durch Auswaschen der Säulen mit einer Durchlaufgeschwindigkeit von 3 Tropfen/0,5 Min., bei Säule I mit je 10 Säulenvolumen 3 n Na-Acetat und aqua bidest, bei Säule II mit 1 Säulenvolumen 4 n HCl, 6 Volumen 2 n HCl, 6 Volumen 1 n HCl und 6 Volumen aqua bidest.

### Porphobilinogen-Bestimmung im 24-Std.-Urin

nach MAUZERALL und GRANICK (21). Prinzip: PBG wird aus dem Harn mit Ionenaustauschern isoliert. Es geht mit modifiziertem EHRLICH-Reagens eine Farbreaktion ein. Die Extinktion der gefärbten Verbindung wird photometrisch gemessen.

Die Durchführung der Bestimmung geschah zusammen mit der ALA-Bestimmung (siehe dort). Das an Säule I adsorbierte PBG wurde durch Auswaschen mit 2 ml 1 m Essigsäure und 2 ml 0,2 m Essigsäure als Eluat gewonnen. Dieses Eluat füllte man mit aqua bidest auf 10 ml auf. Zu 2 ml dieser Lösung fügte man 2 ml frisch hergestelltes modifiziertes EHRLICH-Reagens und maß genau nach 5 Min. im BECKMAN -Spektralphotometer bei 555 m $\mu$  die Extinktion gegen einen Leerwert, der aus gleichen Teilen von modifiziertem EHRLICH-Reagens und aqua bidest bestand.

Der gefundene Wert x 126 ergab  $\mu$ g PBG/ml Urin.

### Koproporphyrin-Bestimmung im 24-Std.-Urin

Sie wurde nach der von FISCHER und SAILLET (8) angegebenen Methode ausgeführt. Prinzip: KP wird aus dem Harn mit essigsaurem Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt wird durch Auswaschen mit H<sub>2</sub>O neutralisiert, KP aus dem neutralen Äther mit HCl extrahiert und sodann photometrisch bestimmt.

Da Porphyrine durch Tageslicht und längeres Stehen teilweise zerstört werden, wurden zum Sammeln des Urins braune lichtundurchlässige Behälter verwendet. Ferner wurde die Untersuchung sofort nach Erhalt der Urinproben in folgender Weise ausgeführt: 130 ml Äther, 10 ml Eisessig und 50 ml Urin wurden im dunklen Raum in einem Schüttelgerät 45 Min. lang gemischt. Danach trennte man in einem Scheidetrichter den

Urin vom Äther und wusch mit Hilfe des Scheidetrichters den Äther so lange mit  $H_2O$ , bis er neutral reagierte. Der Äther wurde dann mit 20 ml 5 %iger HCl versetzt und 10 Min. lang geschüttelt. Jetzt trennte man die HCl vom Äther und prüfte mit einer UV-Lampe, ob die HCl eine rosa bis rote Fluoreszenz zeigte. Der Äther wurde noch so oft mit je 20 ml HCl ausgeschüttelt, bis der HCl-Auszug nicht mehr fluoreszierte. Es wurden dann alle HCl-Auszüge zusammengegeben und der letzte Rest Äther im Wasserbad verdampft. Nach Erkalten der HCl konnte die Extinktion im BECKMAN - Spektralphotometer bei  $402 m\mu$  abgelesen werden. Trübe Extrakte wurden vor der photometrischen Bestimmung filtriert.

Die Berechnung des KP-Gehalts/ml erfolgte mittels einer Eichkurve und durch Multiplikation mit der Menge der verbrauchten HCl und Division durch 50 (verwendete Urinmenge).

#### Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse

Es wurden hierzu von den Bleiexponierten und der nicht exponierten Versuchsgruppe die Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichungen (s) der ALA-, PBG- und KP-Ausscheidungen im 24-Std.-Urin, sowie der Blutbleispiegel errechnet. Die Signifikanz der Differenzen zwischen den Mittelwerten der Bleiexponierten und Nicht-Bleiexponierten wurde durch Varianzanalyse mit Berechnung des F-Werts geprüft. Die Korrelationskoeffizienten (r) für die ALA/PBG-, ALA/KP-, KP/PBG-Ausscheidungen und ALA-Ausscheidung/Blutbleispiegel der Bleiexponierten wurden nach der Punktmomenten-Korrelation berechnet.

Zur Berechnung stand ein wissenschaftlicher Taschenrechner zur Verfügung (Typ hp 45 der Firma HEWLETT und PACKARD).

## ERGEBNISSE

### Staubmessungen am Arbeitsplatz

Die Ergebnisse der Staubmessungen am Arbeitsplatz sind in Tabelle 1 dargestellt. Die an den 5 verschiedenen Arbeitsplätzen gewonnenen Staubproben ergeben relativ gleichhohe Gesamtstaubkonzentrationen mit Werten zwischen 121 und  $157 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und einem Mittelwert von  $137,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $s = 14,9$ ). Demgegenüber schwankt der daran interessierende Bleianteil je nach Meßort zwischen 5 und  $34 \mu\text{g}/\text{m}^3$  erheblich. Der höchste Wert wurde an einer computergesteuerten Schnellsetzmaschine gemessen, doch beträgt er mit  $34 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nur ca 1/6 der maximal zulässigen Bleikonzentration am Arbeitsplatz (MAK-Wert für Blei:  $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Die mitlere Bleistaubkonzentration beträgt  $14,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $s = 3,5$ ), der Bleianteil am Gesamtstaub durchschnittlich 10,7 %.

Ein Vergleich mit vor 6 Jahren analog durchgeführten Staubmessungen zeigt jetzt eine Abnahme der durchschnittlichen Gesamtstaubkonzentration von 350 auf  $137,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , desgleichen eine Abnahme der mitleren Bleistaubkonzentration von 17 auf  $14,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Der prozentuale Bleianteil am Gesamtstaub ist dagegen von 4,87 auf 10,7 % angestiegen.

### Laboruntersuchungen bei Bleiexponierten und einer nicht-bleiexponierten Kontrollgruppe

In Tabelle 2 sind die Mittelwerte, Extremwerte, Standardabweichungen und prozentualen Häufigkeiten der Grenzwertüberschreitung der ALA-, KP- und PBG-Ausscheidungen und der Blutbleispiegel von Bleiexponierten und Nicht-Bleiexponierten gegenübergestellt. Aus der Tabelle geht hervor, daß bei der

Tabelle 1

| Meßort | Filter           | Luft-<br>durchsatz<br>$\text{m}^3$ | Gesamt-<br>staub<br>$\mu\text{g}/\text{m}^3$ | Bleistaub<br>$\mu\text{g}/\text{m}^3$ | % Blei |
|--------|------------------|------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| A      | Micro-<br>sorban | 189,7                              | 129                                          | 11                                    | 8,53   |
| B      | "                | 177,6                              | 132                                          | 34                                    | 25,61  |
| C      | "                | 189,9                              | 121                                          | 7                                     | 5,79   |
| D      | "                | 183,7                              | 149                                          | 5                                     | 3,36   |
| E      | "                | 185,5                              | 157                                          | 16                                    | 10,19  |

Bleistaubkonzentration am Arbeitsplatz.

Tabelle 2

|                                                  | Grenz-<br>wert              |                       | Mittel-<br>wert | Extrem-<br>werte   | Standard-<br>abweichg. | außer-<br>halb d.<br>Norm-<br>ber. (%) |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|------------------------|----------------------------------------|
| ALA<br>( $\mu\text{g}/24^{\text{h}}$ )           | bis<br>12.500 <sup>1)</sup> | Ex-<br>ponierte       | 3.650           | 7780-700           | 1.609                  | -                                      |
|                                                  |                             | Nicht-Ex-<br>ponierte | 2.214           | 4210- 70           | 1.277                  | -                                      |
| KP<br>( $\mu\text{g}/24^{\text{h}}$ )            | bis<br>375 <sup>1)</sup>    | Ex-<br>ponierte       | 102             | 252,8-6,9          | 167,2                  | -                                      |
|                                                  |                             | Nicht-Ex-<br>ponierte | 68,2            | 265,7- $\emptyset$ | 66,3                   | -                                      |
| PBG<br>( $\mu\text{g}/24^{\text{h}}$ )           | bis<br>1.000 <sup>2)</sup>  | Ex-<br>ponierte       | 768             | 4700 - $\emptyset$ | 850                    | 27,3                                   |
|                                                  |                             | Nicht-Ex-<br>ponierte | 753             | 1998 - $\emptyset$ | 551                    | 15,4                                   |
| Blutblei<br>( $\mu\text{g}/100\text{g}$<br>Blut) | bis<br>70 <sup>1)</sup>     | Ex-<br>ponierte       | 21              | 2 - 71             | 10,9                   | 2,3                                    |
|                                                  |                             | Nicht-Ex-<br>ponierte | 10              | 2 - 24             | 5,2                    | -                                      |
| Bleistaub<br>( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )        | MAK:<br>200                 |                       | 14,6            | 5<br>34            | 3,5                    | -                                      |

Mittelwerte, Extremwerte, Standardabweichungen der ALA-, KP- und PBG-Ausscheidungen sowie Blutbleispiegel und Bleistaubkonzentrationen. Prozentuale Häufigkeit der Normüberschreitung.

1) Normfestsetzung bei der Internat. Bleikonferenz in Amsterdam 1968.

2) nach Mauzerall und Granic 1961.

Tabelle 3

|           |      | ALA<br>( $\mu\text{g}/24^{\text{h}}$ ) |      |             | KP<br>( $\mu\text{g}/24^{\text{h}}$ ) |       |             | PBG<br>( $\mu\text{g}/24^{\text{h}}$ ) |     |             | Blutblei<br>( $\mu\text{g}/100\text{g}$<br>Blut) |      |   |
|-----------|------|----------------------------------------|------|-------------|---------------------------------------|-------|-------------|----------------------------------------|-----|-------------|--------------------------------------------------|------|---|
|           |      | $\bar{x}$                              | S    | T           | $\bar{x}$                             | S     | T           | $\bar{x}$                              | S   | T           | $\bar{x}$                                        | S    | T |
| Ex-       | 1967 | 5130                                   | 1460 | +           | 81,3                                  | 40,4  | $\emptyset$ | 1450                                   | 808 | $\emptyset$ |                                                  |      |   |
| ponierte  |      |                                        |      |             |                                       |       |             |                                        |     |             |                                                  |      |   |
| Nicht-Ex- |      | 3300                                   | 630  |             | 65,4                                  | 28,2  |             | 665                                    | 546 |             |                                                  |      |   |
| ponierte  |      |                                        |      |             |                                       |       |             |                                        |     |             |                                                  |      |   |
| Ex-       | 1973 | 3650                                   | 1609 | $\emptyset$ | 102                                   | 167,2 | +           | 768                                    | 850 | +           | 21                                               | 10,9 | + |
| ponierte  |      |                                        |      |             |                                       |       |             |                                        |     |             |                                                  |      |   |
| Nicht-Ex- |      |                                        |      |             |                                       |       |             |                                        |     |             |                                                  |      |   |
| ponierte  |      | 2214                                   | 1277 |             | 68,2                                  | 66,3  |             | 753                                    | 551 |             | 10                                               | 5,2  |   |

Mittelwerte ( $\bar{x}$ ), Standardabweichungen (S) der ALA-, KP- und PBG-Ausscheidungen sowie Blutbleispiegel von Blei-Exponierten und Nicht-Blei-Exponierten und Signifikanz (T) der Mittelwertdifferenzen.

ALA- und KP-Bestimmung keine pathologischen Befunde erhoben worden sind. Der Blutbleispiegel ist bei allen nicht bleiexponierten Personen unterhalb der Grenze, die arbeitsmedizinisch als unbedenklich angesehen wird. Von den 44 Bleiexponierten überschreitet hier einer mit einem Wert von  $71 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  diese Grenze von  $70 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ . Bei der PBG-Bestimmung liegen von den Bleiexponierten 27,3 % und von der Kontrollgruppe 15,4 % im pathologischen Bereich.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen von sämtlichen untersuchten Parametern (mit Ausnahme des Hämoglobins) sind bei der bleiexponierten Gruppe höher als bei der Kontrollgruppe. Bei einer Varianzanalyse mit Berechnung des F-Wertes zeigt sich hierfür eine statistisch eindeutige Signifikanz für die KP- und PBG-Ausscheidung und für den Blutbleispiegel. Keine Signifikanz besteht für die ALA-Ausscheidung.

Tabelle 3 bringt eine Gegenüberstellung der analogen Untersuchungen (ALA-, KP- und PBG-Ausscheidungen im Urin) von 1967 und 1973, sowie die Signifikanz-Prüfungsergebnisse auf Grund des ausgeführten F-Tests. Die Resultate der Blutblei-Untersuchung von 1967 konnten damals nicht ausgewertet werden.

Die Korrelationen bei den Bleiexponierten zwischen ALA- und KP-Ausscheidung (Korrelationskoeffizient  $r = 0,18$ ), ALA- und PBG-Ausscheidung ( $r = 0,53$ ), PBG- und KP-Ausscheidung ( $r = 0,18$ ) und zwischen ALA-Ausscheidung und Blutbleispiegel ( $r = 0,53$ ) wurden geprüft und in Tabelle 4 zusammen mit den Korrelationskoeffizienten aus der Untersuchung von 1967 aufgeführt. Es besteht zwischen der ALA- und PBG-Ausschei-

dung, sowie zwischen ALA-Ausscheidung und Blutbleispiegel eine relativ gute Korrelation, hingegen nur eine geringe Korrelation zwischen der ALA- und KP-Ausscheidung bzw. der PBG- und KP-Ausscheidung. Diese jetzt gewonnenen Ergebnisse stimmen mit denen aus dem Jahr 1967 gut überein.

Tabelle 4

|                | r    |      |
|----------------|------|------|
|                | 1973 | 1967 |
| ALA / KP       | 0,18 | 0,35 |
| ALA / PBG      | 0,53 | 0,61 |
| PBG / KP       | 0,18 | 0,16 |
| ALA / Blutblei | 0,53 | -    |

Korrelationskoeffizienten (r) der Bleiexponierten.

## DISKUSSION

### Methodendiskussion

Um eine Langzeit- bzw. Verlaufsuntersuchung durchführen zu können, wurde versucht, bei der jetzt ausgeführten Wiederholungsuntersuchung möglichst identische Bedingungen zur vorangegangenen Studie herzustellen. Weitgehend möglich war dies, indem man die gleichen Parameter untersuchte und sich dabei der gleichen Verfahren bediente.

Die Bestimmungen von ALA, KP und PBG im Urin können entweder im 24-Std.-Urin vorgenommen werden oder im Spontanurin, wenn die Kreatinin-Ausscheidung mitbestimmt und auf die Tagesmenge umgerechnet wird. Da die tägliche Ausscheidung der durch die Bleieinwirkung erhöhten Stoffe bestimmt werden muß, ist es günstiger, den 24-Std.-Urin zu wählen, wenn zuverlässiges Sammeln des Urins gewährleistet ist. Da die untersuchten Personen der Studie sehr aufgeschlossen gegenüberstanden und auch vom Intelligenzgrad der Schriftsetzer her Zuverlässigkeit erwartet werden konnte, wurde - wie 6 Jahre zuvor - die Bestimmung aus dem 24-Std.-Urin gewählt. Die Schriftsetzer und die 13 Nicht-Bleie exponierten der Kontrollgruppe erhielten eine genaue schriftliche Anleitung zum Sammeln des 24-Std.-Urins (Anhang).

Der Bestimmung der ALA als einer der Untersuchungsmethoden bei erhöhter Bleiaufnahme kommt dadurch besondere Bedeutung zu, daß deren Erhöhung mit Ausnahme weniger anderer Krankheiten (Porphyrie, hypochrome Anämie) bleispezifisch ist. Obwohl heute für die ALA-Bestimmung im Urin in dem vereinfachten quantitativen Nachweistest nach SCHMIDT und STICH (31) eine technisch sehr viel weniger aufwendige und trotzdem ebenso zuverlässige quantitative Nachweismethode existiert, als es das Verfahren nach MAUZERALL und GRANICK (21) ist, wurde zu Vergleichszwecken die Methode

nach MAUZERALL und GRANICK gewählt. Sowohl bei der Nachweismethode nach SCHMIDT und STICH als auch bei der nach MAUZERALL und GRANICK hat der Farbkomplex, den ALA und das modifizierte EHR-  
LICH-Reagens bilden, eine starke Zeitstabilität. In beiden Verfahren ist der Harnstoff, der die Farbreaktion abschwächen würde, ausgeschaltet.

In einer Veröffentlichung von MAPPES (18) werden einige Empfehlungen gegeben, wie man verschiedenen Problemen bei der KP-Bestimmung im Urin begegnen kann. Auch hier wurde an der Originalmethode zur KP-Bestimmung im Urin von FISCHER und SAILLET (8) festgehalten.

SCHMIDT und STICH (30) halten die Bestimmung des PBG im Urin als Frühdiagnostikum einer erhöhten Bleiaufnahme für völlig ungeeignet. Trotzdem wurde wegen der Vergleichsmöglichkeit in dieser Arbeit das PBG mitbestimmt.

Da es praktisch nicht möglich ist, den Harn schon während des 24-stündigen Sammelns zu konservieren oder gekühlt aufzubewahren, mußten bei KP und PBG Konzentrationsänderungen in Kauf genommen werden: Die KP-Konzentration im Urin ändert sich beim Stehen und einem pH unter 6; ferner nach BUCKUP und MAPPES (6) durch Komplexbildung mit Metallsuren und durch Nachbildung aus reduzierten Vorstufen (Koproporphyrinogen). Der Konzentrationsänderung durch Belichtung wurde durch braune lichtundurchlässige verschließbare Sammelgefäße begegnet. PBG gehört zu den instabilsten Verbindungen von diagnostischer Bedeutung: In 10 Stunden verschwinden bei Zimmertemperatur bis zu 70 % des PBG. Wenn auch den Ergebnissen der KP- und PBG-Bestimmung mit Vorbehalt begegnet werden muß, können sie

doch den Resultaten von 1967 gegenübergestellt und daraus Schlussfolgerungen gezogen werden, da damals beim Sammeln und Aufbereiten des Urins genauso vorgegangen worden ist.

Die Bestimmung der Aktivität der ALA-D in den Erythrozyten gilt heute als der empfindlichste Indikator zur Beurteilung der Bleiwirkung; einerseits, weil die Hemmung der ALA-D-Aktivität noch durch äusserst niedrige Blutbleikonzentrationen erfolgt (10), andererseits, weil bereits ohne Erhöhung der ALA im Urin die ALA-D erniedrigt sein kann (2). Da ein Ziel dieser Untersuchung der Vergleich mit den 1967 gewonnenen Ergebnissen ist, wurde, da diesbezügliche Vergleichszahlen fehlen, in der vorliegenden Arbeit die ALA-D nicht mitbestimmt.

Zur Feststellung der Bleistaubkonzentration am Arbeitsplatz und des Blutbleispiegels der Untersuchten stand in der AAS eine der empfindlichsten Nachweismethoden der modernen analytischen Chemie zur Verfügung. Sie ist eine noch junge analytische Methode (seit 1955), die noch laufend weiterentwickelt wird. Zeitraubende Vortrennungen und Anreicherungsverfahren entfallen, weil es sich um einen sehr spezifischen und empfindlichen Nachweis handelt. Besonders die flammenlose Hochtemperatur-Methode, die hier angewandt wurde, bringt durch Erhöhung der Atomisierungsausbeute eine Steigerung der Nachweisgrenze bis zu  $10^{-13}$  g (7).

Unterschiedliche Auffassungen bestehen darüber, ob bei der Blutbleibestimmung vor der AAS eine Naßveraschung der Blutprobe stattfinden soll oder ob externe Probenaufschlüsse entfallen können, zugunsten einer im Rahmen der AAS im Graphitrohr stattfindenden Trockenveraschung. SANSONI (24) hält

diese Trockenveraschung für unbefriedigend und wendet sie nicht an. Auch BUTTGEREIT ( 7 ) räumt ein, daß sich bei der Trockenveraschung bei nicht so schwer flüchtigen Elementen, wie es das Blei ist, zusammen mit der organischen Matrix auch eine große Anzahl anorganischer Matrices verflüchtigt. Nach BROCKHAUS ( 4 ) ist bei einer Temperatur von  $450^{\circ}$  die Entfernung des Kohlenstoffs nicht vollständig, andererseits tritt bei höherer Temperatur eine zunehmende Verdampfung des Metalls ein, welcher Anteil dann nicht mehr in den Atomisierungsvorgang eingeht.

Bei der Bleistaubbestimmung treten nach JOST (12) beim Analysengang 15 % Bleiverlust auf. Weitere 15 % Verlust entstehen nach den Ausführungen des Verfassers schon bei der Probennahme dadurch, daß wahrscheinlich Aerosole mit einem aerodynamischen Durchmesser  $< 0,1 \mu$  während der Probengewinnung das Filter passieren. So müßten eigentlich die Messwerte um 30 % korrigiert werden.

#### Ergebnis- und Grenzwert-Diskussion

Im Gegensatz zum MIK-Wert gilt der in Deutschland geltende MAK-Wert von  $0,2 \text{ mg/m}^3$  Luft als gut begründet und gesichert. Er wurde aus der Beziehung zwischen dem Bleigehalt der Luft und dem Bleigehalt des Bluts festgelegt. 1970 setzte sich MAPPES (19) mit der Frage auseinander, ob dieser Wert revidiert werden sollte. Er hatte dazu den Zusammenhang zwischen der Arbeitsplatzkonzentration und der ALA- bzw. KP-Ausscheidung untersucht und aus dem Ergebnis die Schlußfolgerung gezogen, daß oberhalb von  $0,15$  bis  $0,2 \text{ mg/m}^3$  ein Kollektiv nichtmehr in der Lage ist, die durch Blei verursachte Hemmung verschiedener Enzyme durch Anpassung zu kompensieren. MAPPES hält darum den MAK-Wert von  $0,2 \text{ mg/m}^3$  für richtig festgesetzt.

In der DDR, Österreich und England gelten ebenfalls MAK-werte von  $0,2 \text{ mg/m}^3$ . Der MAK-Wert in der UDSSR hingegen beträgt  $0,02 \text{ mg/m}^3$  und ist somit um eine Zehnerpotenz niedriger.

Beim Staub, der eingeatmet wird, wird in Bezug auf die Partikelgröße zwischen den Teilchen unterschieden, die nur bis in die Trachea und Bronchien gelangen (Grobstaub: Aerodynamischer Durchmesser zwischen  $25$  und  $5 \mu\text{m}$ ) und den Teilchen, die alveolargängig sind (Feinstaub: Aerodynamischer Durchmesser  $< 5 \mu\text{m}$ ). Der Feinstaub enthält den größeren Bleianteil. SCHLIPKÖTER (28) stellt fest, daß der "Bleigehalt der Luft am Arbeitsplatz im Mittel aus viel größeren Partikeln besteht als der Feinstaub in der Außenluft". In anderem Schrifttum wird für Verhältnisse am Arbeitsplatz von einem Feinstaubanteil von  $20 \%$  und einem Grobstaubanteil von  $80 \%$  gesprochen. Die "VDI-Kommission zur Reinhaltung der Luft" veranschlagt die Resorption des Bleistaubs am Arbeitsplatz im Verhältnis zu derjenigen des Bleistaubs aus der Großstadtluft wie  $1 : 3$ . Da der lungengängige Bleistaub zu  $100 \%$  resorbiert wird (27), stimmt diese Feststellung in etwa mit der Beobachtung von MAPPES (20) überein, daß nämlich in einer Akkumulatorenfabrik  $33$  bis  $50 \%$  des Staubkollektivs lungengängig sind.

Untersuchungen über die Partikelgröße des in einer Schriftsetzerei anfallenden Bleistaubs sind nicht bekannt. In der vorliegenden Untersuchung konnten aus technischen Gründen die Korngrößen nicht bestimmt werden. Auch war es nicht möglich, die Staubmessungen an den einzelnen Arbeitsplätzen zu wiederholen, um die Beständigkeit der Konzentrationen an

Tabelle 5

| Unter-<br>suchungs-<br>jahr | Gesamtstaubmenge<br>( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) |      | Bleistaubmenge<br>( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) |      |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|------|------------------------------------------------|------|
|                             | min.                                             | max. | min.                                           | max. |
| 1967                        | 200                                              | 460  | 10                                             | 30   |
| 1973                        | 121                                              | 157  | 5                                              | 34   |

Gegenüberstellung der minimalen und maximalen  
Gesamtstaub- und Bleistaubmengen.

den jeweiligen Meßstellen zu prüfen.

Der Bleianteil am Gesamtstaub mit durchschnittlich 10,7 % ist im Vergleich zur analogen Untersuchung 1967 (4,8 %) auf mehr als das Doppelte angestiegen, die durchschnittliche Gesamtstaubkonzentration ist dagegen von 350 (1967) auf  $137,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  bzw. die durchschnittliche Bleistaubkonzentration von 17 (1967) auf  $14,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  abgefallen. Bemerkenswert sind die Veränderungen der Schwankungsbreiten der jetzigen Gesamtstaub- und Bleistaubkonzentrationen gegenüber den Meßwerten im Jahre 1967 (Tab. 5). Während bei den Messungen im Jahre 1967 die maximale Gesamtstaubmenge um mehr als das Doppelte über der minimalen lag, waren 1973 die Unterschiede unbedeutend. Umgekehrt dagegen bei den Bleistaubmengen: Hier schwankten die minimalen und maximalen Werte im Jahre 1967 im Verhältnis von 1 : 3, 1973 jedoch im Verhältnis von 1 : 7.

Diese Veränderungen können nur auf den Einbau einer Lüftungsanlage zurückgeführt werden, da der Setzereisaaal im übrigen seit 1967 unverändert blieb.

Infolge der künstlichen Lüftung wurde die durchschnittliche Gesamtstaubkonzentration um mehr als die Hälfte reduziert, vermutlich hervorgerufen durch die Filterung der Primärluft. Die Lüftungsanlage führte auch zu relativ gleichmäßig über den Raum verteilten Gesamtstaubkonzentrationen. Dagegen kam es - gegenüber den Zuständen bei natürlicher Lüftung - zu viel stärker ausgeprägten Verdünnungen und Verdichtungen des Bleistaubs im Raum. Durch eine künstliche Lüftung kann also die Gesamtstaubmenge in einem Arbeitssaal reduziert werden bei verhältnismäßig geringen Konzentrationsunterschieden. Eine gleichmäßige Verteilung entsteht jedoch nicht bei Stäuben, die über den Raum verteilt an be-

stimmten Stellen entstehen. Hier führen die stärkeren Strömungen offensichtlich zu sehr unterschiedlichen Konzentrationen. Es ist somit in solchen Fällen nicht möglich, aus den Gesamtemissionen mit Hilfe der Raumgröße und Luftwechselzahl die Staubbelastung an einem Arbeitsplatz also die Immission zu berechnen. Eine Beurteilung kann nur durch Messung der Staubkonzentration am Arbeitsplatz erfolgen.

Die Verminderung der mittleren Bleistaubkonzentration von  $17 \mu\text{g}/\text{m}^3$  im Jahr 1967 auf  $14,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  bei der Untersuchung im Jahr 1973 hat somit für die folgenden Aussagen weniger Bedeutung als der Umstand, daß die höchsten Konzentrationen nur wenig über denen des Jahres 1967 lagen, dagegen auch wesentlich niedrigere Werte als bei der Untersuchung im Jahr 1967 gefunden wurden. Der höchste gemessene Wert der Bleistaubkonzentration von  $34 \mu\text{g}/\text{m}^3$  betrug jedoch nur  $1/6$  des in der BRD gültigen MAK-Werts.

Bei der vorliegenden Untersuchung (Tab. 2) wurde im Fall der Blutbleibestimmung von nur einem der 44 untersuchten Bleiexponierten der Grenzwert von  $70 \mu\text{g}/100 \text{ ml Blut}$  erreicht bzw. geringfügig überschritten ( $71 \mu\text{g}/100 \text{ ml Blut}$ ).

Die ALA- und KP-Ausscheidungen aller Untersuchten lagen innerhalb des Normbereichs.

Hinsichtlich der PBG-Ausscheidungen wären bei einer oberen Normgrenze von  $1000 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$  27,3 % der Bleiexponierten und 15,4 % der Nicht-Bleiexponierten im pathologischen Bereich gelegen. Dieser Grenzwert dürfte jedoch zu hoch angesetzt sein. Legt man den von SHEILA (33) angegebenen Wert von ca  $2800 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$  zugrunde, so lag lediglich das Untersuchungsergebnis eines Bleiexponierten über diesem Grenzwert.

Tabelle 3 zeigt einen Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Resultaten der Untersuchung von 1967: Alle Mittelwerte der Bleiexponierten liegen niedriger als die entsprechenden Mittelwerte von 1967. Offensichtlich spricht der Organismus in seinen biochemischen Reaktionen schon im niederen Bereich der Bleibelastung auf kleine Schwankungen der Exposition an. Es wird aber auch erkennbar, daß die hier angewandten biologischen Untersuchungsmethoden eine so große Empfindlichkeit aufweisen, daß sie sich zum Nachweis auch geringer Bleiexpositionen eignen.

Tabelle 3 zeigt auch den Vergleich zwischen den bleiexponierten und nicht-bleiexponierten Gruppen. Die Mittelwerte der Bleiexponierten waren gegenüber denen der nicht-bleiexponierten Kontrollgruppe in der eigenen Untersuchung beim Blutbleispiegel, bei den KP- und PBG-Ausscheidungen statistisch signifikant erhöht, nicht jedoch bei den ALA-Ausscheidungen. 1967 hatte auch für die Mittelwerte der ALA-Ausscheidungen eine statistische Signifikanz zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten bestanden. Die Ausscheidungserhöhung für ALA scheint also ab einer bestimmten Höhe der Bleilast signifikant zu werden.

Tabelle 3 läßt erkennen, daß 1967 hinsichtlich der KP- und PBG-Ausscheidungen zwischen den Mittelwertdifferenzen von Bleiexponierten und Nicht-Bleiexponierten keine statistische Signifikanz bestanden hat. In der jetzigen Untersuchung ist dagegen Signifikanz nachweisbar. Wie schon beschrieben worden ist, sind KP und PBG bei Zimmertemperatur sehr instabil. SCHMIDT und STICH (30) weisen in ihrer Arbeit darauf hin, daß die PBG-Bestimmung als Frühdiagnostikum völlig ungeeignet ist. Es könnte somit zufallsbedingt sein, daß einmal Signifikanz

vorliegt und einmal nicht.

In diesem Zusammenhang ist eine 1973 durchgeführte Untersuchung in einer Ost-Berliner Handsetzerei (28 Probanden) interessant, wonach bei einer Staubkonzentration von  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  die Ergebnisse der ALA-Ausscheidung (bestimmt nach MAUZERALL und GRANICK) nur in einem Fall den Wert von  $1700 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$  überschreiten (14). Erstaunlich ist hier, daß der Mittelwert unter dem Wert liegt, der bei den beruflich nicht bleiexponierten Personen der eigenen Arbeit mit  $2214 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$  gefunden wurde. Er ist auch niedriger als der Mittelwert ( $\bar{x}$ ), den andere Autoren bei ihren Vergleichsgruppen ("Normalpersonen") errechnen: BECKERT et al (3):  $\bar{x}$ :  $3300 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$ , SCHMIDT et al (29):  $\bar{x}$ :  $2392 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$ , BRZOZOWSKI et al (5):  $\bar{x}$ : ca  $3500 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$  ( $0,28 \text{ mg}/100 \text{ ml}$  Urin). Die Unterschiede mit der atmosphärischen Bleibelastung - hervorgerufen insbesondere durch die Bleiemissionen der Kraftfahrzeuge - in Zusammenhang zu bringen, wird vor allem durch die hohen Werte erschwert, die BRZOZOWSKI fand, da seine Untersuchungen an einer ländlichen Bevölkerung in Frankreich durchgeführt wurden.

Der Blutbleispiegel - Ausdruck der "Bleilast" - weist eine erhebliche Streuung auf. Die Schwankungen des Blutbleispiegels bei der nicht bleibelasteten Bevölkerung sind noch nicht genügend geklärt. LEHNERT (15) hat bei seinen Untersuchungen herausgefunden, daß der Blutbleispiegel ein Tagesprofil hat. SCHLIPKÖTER (28) äußert die Vermutung, daß Stresssituationen wie Erkrankungen, sowie Osteoporose das im Knochen abgelagerte Blei mobilisieren können. REICHEL und WOBITH (23) folgerten aus ihren Arbeiten, daß das lungengängige Blei möglicherweise zu einer Mobilisierung von Bleidepots führt: Nach 3-stündiger Exposition war eine Erhöhung des Blutbleispiegels unverhältnismäßig stärker, als es nach der Bleikonzentration in der

Atemluft bzw. dem eingeatmeten Blei und dessen Verteilung sein konnte. SZADKOWSKI et al (36) untersuchten das Verhalten des Blutbleispiegels bei einigen internen Krankheiten: Sie fanden signifikant höhere Blutbleiwerte insbesondere bei Herzerkrankungen (über die hierbei bestehende Polyglobulie), bei Nierenerkrankungen, die mit einer Ausscheidungsstörung verbunden sind und bei dekompensierter Keberzirrhose (über die durch den Hyperaldosteronismus bewirkte Hyperplumbämie). Wiederholte Bleiexposition kann möglicherweise die Entgiftung und Ausscheidung durch die Niere behindern (13).

Bei diesen zahlreichen Einflüssen, denen der Blutbleispiegel ausgesetzt ist und bei der methodisch bedingten Streuung ist es verständlich, daß sich in einigen epidemiologischen Studien keine Korrelation zwischen dem Blutbleispiegel und den anderen Parametern erhöhter Bleiaufnahme herstellen läßt, in anderen Untersuchungen dagegen eine gute bis sehr gute Korrelation besteht.

In der hier vorliegenden Arbeit korrelieren Blutbleigehalt und ALA-Ausscheidung relativ gut ( $r = 0,53$ ). LORANT und SVOBODA (17) finden in ihrer Studie an straßenstaubexponierten Berufsgruppen in Wien "enge lineare Korrelationen zwischen allen gemessenen Parametern, insbesondere zwischen ALA-Ausscheidung und Blutbleispiegel schon im Bereich niedrigerer Werte". Der Korrelationskoeffizient betrug hier 0,77 für ALA-Ausscheidung und Blutbleispiegel. LEHNERT (15) bejaht eine Korrelation zwischen ALA-Ausscheidung und Blutbleispiegel unter der Voraussetzung, daß es sich um Bereiche "oberhalb gewisser Grenzwerte" handelt und dann auch nur, wenn "eine konstante, nicht stoßförmige Belastung" vorliegt. Außerdem fordert er, daß die aufgenommene Nahrung unter Kontrolle steht.

Keine Korrelation zwischen ALA-Ausscheidung und Blutbleispiegel besteht auf Grund der Untersuchungsergebnisse von RALPH et al (22): Der durchschnittliche Blutbleispiegel betrug bei 3 bleiexponierten Berufsgruppen 33, 30 und  $29 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (die ALA war in keinem Fall höher als  $10.000 \mu\text{g}/\text{g}$  Kreatinin). In diesem Expositionsbereich konnten sie keine Korrelation nachweisen. Die Verfasser ziehen die Schlußfolgerung, daß darum die ALA-Bestimmung kein taugliches Kriterium für geringe Bleiexposition bzw. für die Umweltbelastung durch Blei sei. Diese Meinung deckt sich mit der von LEHNERT. ZIELHUIS (40) stellt fest, daß bis zu  $40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  Blut keine nennenswerten Erhöhungen der ALA-Ausscheidungen im Urin noch sonstige Bleiwirkungen festzustellen seien. Als Begründung, weshalb eine Korrelation im niederen Bereich nicht bestehen könne, führen HAAS et al (9) eine individuelle Disposition für die metabolische Wirkung des Bleis an, ferner die inhibierende Wirkung des Bleis auf die ALA-D, die im niederen Bereich weitgehend durch Enzymneubildung ausgeglichen werde. Somit kann aus dem Geschilderten gefolgert werden, daß die Bestimmung der ALA-Ausscheidung allein kein ausreichendes Kriterium für die Gefährdung ist; denn es kann wegen der oft nicht bestehenden Korrelation die ALA-Ausscheidung noch im arbeitsmedizinisch akzeptablen Bereich liegen, während der Blutbleigehalt bereits einen pathologischen Wert aufweist.

Im Hinblick auf die Korrelation zwischen ALA- und KP-Ausscheidung konnte weder bei der eigenen Arbeit noch bei der 1967 vorgenommenen Erstuntersuchung ein Zusammenhang gefunden werden (Tab. 4). BECKERT (3) beobachtete beim Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren, daß ein guter Zusammenhang

Tabelle 6

| Autor                             | Anzahl<br>der<br>Fälle | $\bar{x}$                              | $\bar{x}$                             | r    |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|------|
|                                   |                        | ALA<br>( $\mu\text{g}/24^{\text{h}}$ ) | KP<br>( $\mu\text{g}/24^{\text{h}}$ ) |      |
| Eigene Unter-<br>suchungen (1973) | 44                     | 3650                                   | 102                                   | 0,18 |
| Beckert, Bühlmeier<br>(1967)      | 92                     | 5130                                   | 81                                    | 0,35 |
| De Kretser u. Wal-<br>dron (1963) | 100                    | ca 9350 <sup>1)</sup>                  | ca 295 <sup>2)</sup>                  | 0,74 |
| De Bruin u. Hool-<br>boom (1967)  | 50                     | ca 14500 <sup>3)</sup>                 | ca 395 <sup>4)</sup>                  | 0,85 |
| Gattner u. Schrantz<br>(1964)     | 42                     | ca 18800 <sup>5)</sup>                 | ca 465 <sup>6)</sup>                  | 0,92 |

Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Korrelationskoeffizienten (r), sowie  
ALA- und KP-Ausscheidungen Bleiexponierter.

1) 7500  $\mu\text{g}/\text{l}$

3) 7610  $\mu\text{g}/\text{g}$  Kreatinin

5) 15000  $\mu\text{g}/\text{l}$

2) 236  $\mu\text{g}/\text{l}$

4) 216  $\mu\text{g}/\text{g}$  Kreatinin

6) 371  $\mu\text{g}/\text{l}$

zwischen ALA- und KP-Ausscheidung erst bei steigender Blei-resorption nachzuweisen ist und die Korrelation umso geringer wird, je niedriger die Bleiexposition ist. Dieses Erkenntnis wird durch die eigenen Ergebnisse bestätigt (Tab. 6):

|                                         | 1967                        | 1973                          |
|-----------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Arbeitsplatz-Konzentration<br>von Blei: | 17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | 14,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ |
| Korrelations-Koeffizient:               | 0,35                        | 0,18                          |

Da die KP-Bestimmung aus dem 24-Std.-Urin problematisch ist (siehe Methoden-Diskussion), könnte auch damit die niedrige Korrelation dieser beiden Parameter erklärt werden. Demgegenüber berichtet ZIELHUIS (41), daß eine Verdopplung der ALA-Ausscheidung auch zu einer Verdopplung der KP-Ausscheidung führt und daß dies auch für geringe Bleibelastungen gilt.

Eine relativ hohe Korrelation zwischen ALA- und PBG-Ausscheidung ( $r = 0,53$ ) konnte in dieser Arbeit in guter Übereinstimmung mit den Vergleichszahlen von 1967 ( $r = 0,61$ ) festgestellt werden (Tab. 4) und - ebenfalls übereinstimmend mit den Resultaten von 1967 ( $r = 0,16$ ) - ein geringer Zusammenhang zwischen den PBG- und KP-Ausscheidungen ( $r = 0,18$ ).

SCHMIDT und STICH (30) ermittelten sowohl zwischen PBG- und ALA-Ausscheidung als auch zwischen PBG- und KP-Ausscheidung relativ schwache Korrelationen und halten unter anderem auch darum die PBG-Bestimmung als einen auf erhöhte Bleiaufnahme frühzeitig ansprechenden Parameter für nicht geeignet. Sie begründen eine Zunahme der PBG-Ausscheidung ferner mit

einer infolge Bleieinwirkung eintretenden Hämolyse und erythropoetischen Hyperplasie, weil eine Porphobilinogenase-Hemmung bisher nicht bewiesen sei. SCHLIPKÖTER (28) hält für die Hämolyse eine höhere Bleikonzentration im Blut für erforderlich, als sie bei der eigenen Untersuchung gemessen worden ist. In neuester Literatur (11) wird der bisherigen Auffassung widersprochen, daß PBG auch ein Abbauprodukt des Hämoglobins ist. Somit könnte eine Erhöhung der PBG-Ausscheidung nur aus der gestörten Häm-Synthese stammen. Damit würde eine Porphobilinogenase-Hemmung durch Blei wahrscheinlich, übereinstimmend mit der guten Korrelation zwischen ALA- und PBG-Ausscheidung bei der eigenen Untersuchung.

Die Untersuchungen geben vor allem auch Auskunft über die Veränderungen der biochemischen Reaktionen im Verlauf einer jahrelangen Exposition. Es konnte gezeigt werden, daß bei den Untersuchungen zugrunde liegenden niedrigen Bleiexposition sich die Werte der untersuchten Parameter nicht grundsätzlich änderten. Die gegenüber den Untersuchungen im Jahre 1967 niedrigeren Mittelwerte unterscheiden sich in einem Umfang, der noch nicht als abgeschwächte Antwort auf einen unveränderten Reiz, also im Sinne einer Gewöhnung interpretiert werden kann. Eindeutig ist festzustellen, daß sich auch bei einer mehr als 8 Jahre dauernden niedrigen Bleiexposition die Empfindlichkeit des Organismus gegenüber Blei nicht steigert, Reaktionen im Sinne einer Exazerbation also nicht auftreten.

## ZUSAMMENFASSUNG

1. Zur Frage der Wirkung geringer Bleiexposition über einen Zeitraum von wenigstens 8 Jahren wurden bei 44 Bleiexponierten einer Großdruckerei und zum Vergleich bei 13 Nicht-Bleiexponierten der Blutbleispiegel, die Ausscheidung von Delta-Aminolävulinsäure (ALA), Koproporphyrin (KP) und Porphobilinogen (PBG) im 24-Stunden-Urin bestimmt, sowie die Bleistaubkonzentration an den Arbeitsplätzen.
2. Die auf der Internationalen Bleikonferenz in Amsterdam 1968 festgesetzten oberen Grenzwerte für den Blutbleispiegel ( $70 \mu\text{g}/100 \text{ g Blut}$ ), die ALA-Ausscheidung ( $12.500 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$ ) und die KP-Ausscheidung ( $375 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$ ) wurden - im Fall des Blutbleispiegels - nur von einem Bleiexponierten minimal überschritten. Bei den ALA- und KP-Ausscheidungen blieben alle Ergebnisse unter dem Grenzwert. Hinsichtlich der PBG-Ausscheidung differieren die in der Literatur angegebenen Normwerte erheblich. Der von MAUZERALL und GRANICK 1961 angegebene obere Grenzwert ( $1.000 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$ ) wurde von 12 Bleiexponierten und 2 Nicht-Bleiexponierten, der in neuerer Literatur von SHEILA angegebene Wert ( $2.800 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$ ) nur in einem Fall der Bleiexponierten überschritten.

Die Frage nach der Ursache für erhöhte PBG-Ausscheidung bei Bleiexposition wurde erörtert.
3. Beim Blutbleispiegel, den KP- und PBG-Ausscheidungen waren die Mittelwerte der Bleiexponierten signifikant höher als

die Mittelwerte der Nicht-Bleiexponierten. Bei den ALA-Ausscheidungen bestand zwischen Bleiexponierten und Nicht-Bleiexponierten keine signifikante Mittelwertdifferenz.

4. Relativ hohe Korrelationen wurden zwischen Blutbleigehalt und ALA-Ausscheidung (  $r = 0,53$  ), sowie zwischen ALA- und PBG-Ausscheidung (  $r = 0,53$  ) festgestellt, keine Korrelation dagegen zwischen ALA- und KP-Ausscheidung (  $r = 0,18$  ) und zwischen PBG- und KP-Ausscheidung (  $r = 0,18$  ).

5. Die Ergebnisse wurden mit den Resultaten einer vor 6 Jahren an derselben Personengruppe durchgeführten Untersuchung verglichen:

Die durchschnittliche Bleistaubkonzentration am Arbeitsplatz war - gegenüber der Untersuchung im Jahre 1967 - etwas niedriger (1967:  $17 \mu\text{g Blei/m}^3$  Luft; 1973:  $14,6 \mu\text{g Blei/m}^3$  Luft). Dagegen bestanden größere Unterschiede der Bleistaubkonzentrationen im Raum (1967: 1 : 3; 1973: 1 : 7). Die höchsten gemessenen Werte der Bleistaubkonzentrationen (1967:  $30 \mu\text{g/m}^3$  Luft (3); 1973:  $34 \mu\text{g/m}^3$  Luft) betrugen jedoch nur 1/6 des in der BRD gültigen MAK-Wertes.

Die Gesamtstaubmenge war gegenüber 1967 um etwa die Hälfte reduziert. Diese Veränderungen der Gesamtstaub- und Bleistaubkonzentrationen können nur auf den Einbau einer Lüftungsanlage zurückgeführt werden. Die Bedeutung einer künstlichen Belüftung für die Schadstoffimmissionen am Arbeitsplatz wurde diskutiert.

Alle Mittelwerte der untersuchten Parameter waren bei den Bleiexponierten niedriger als die entsprechenden Werte der Untersuchung im Jahre 1967.

Gute Übereinstimmung bestand zwischen den unter 4 aufgeführten Korrelationen und denen der 1967 durchgeführten Untersuchung.

6. Die Untersuchungen zeigten, daß der Organismus in seinen biochemischen Reaktionen auch auf kleine Schwankungen der Bleiexposition empfindlich reagiert. Die angewandten Untersuchungsverfahren, vor allem die Blutbleibestimmung und die Bestimmung der ALA-Ausscheidung im Urin, erwiesen sich als geeignet zur Beurteilung einer Bleiexposition auch in niedrigen Konzentrationsbereichen.
  
7. Durch die Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß bei niedriger Bleiexposition auch über Jahre die Werte der untersuchten biochemischen Reaktionen sich nicht grundsätzlich änderten, insbesondere waren weder Erscheinungen im Sinne einer Gewöhnung noch im Sinne einer Exazerbation festzustellen.

LITERATUR

( 1 ) ACHMEDOVA, A. S.: Izmenenie serotoninina pri svinco voj intoksikatsii (Veränderungen des Serotoningehaltes bei Blei-vergiftungen). Inst. kraev. patol. KazSSSR, Alma-Ata (Pervyj ob "edineunyj s" ezd gigienistov, epidemiologov, mikrobiologov i infekciomistov Kazachstana, 1 - 3 ijuniya 1970 g., Alma-Ata 1970).

( 2 ) BASECQZ, J.-M. et al: Étude comparative de divers tests biologique d'exposition au plomb. Arch. mal. profess. méd. 32, 453 (1971).

( 3 ) BECKERT, J. ,G. BÜHLMAYER, F. UNCKELL, G. TECH: Untersuchungen bei Bleiexponierten mit primär niedriger Bleikonzentration am Arbeitsplatz. Zbl. Arbeitsmed. 21, 207 (1971).

( 4 ) BROCKHAUS, A.: Quantitativer Nachweis v. Blei, Cadmium und Zink in Blut und Organen. VDI - Berichte Nr. 203, S. 20 (1974).

( 5 ) BRZOZOWSKI, J. et al : Valeurs normales de l'acide delta aminolévulinique urinaire de la population rurale. Arch. mal. profess. méd. 34, 143 (1973).

( 6 ) BUCKUPP, H. , R. MAPPES: Vergleichende Untersuchungen über die Ausscheidung von Delta - Aminolävulinsäure und andere Zeichen erhöhter Bleiaufnahme. Zbl. Arbeitsmed. 12, 293 (1962).

( 7 ) BUTTGEREIT, G.: Modifizierte Atomabsorptionsspektroskopie zur direkten Metallultraspurenanalyse von Schwermetallen in Urin und Vollblut. Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 10, 286 (1972)

- (8) FISCHER, H., SAILLET, in BRUGSCH, J.: Porphyrinie, J. A. Barth, Leipzig 1959.
- (9) HAAS, Th., K. H. SCHALLER, H. VALENTIN: Über die Beziehungen zwischen Blutbleispiegel, Delta-Aminolaevulinsäure-Dehydratase - Aktivität und Delta-Aminolaevulinsäure-Ausscheidung bei stoßförmiger beruflicher Bleibelastung. Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 3, 67 (1972).
- (10) Von HERNBERG, S., J. NIKKANEN: Enzymeinhibition by lead under normal urban conditions. Lancet S. 63/64, 704/705 (1970).
- (11) HOFMANN, F., M. BÜCHNER: Bleiintoxikation und Aminosäureausscheidung im Harn. Zschr. ges. inn. Med. 29, 300 (1974).
- (12) JOST, D.: Die Konzentration des aerosolgebundenen Bleis im Stadtgebiet von Frankfurt/Main. Blei und Umwelt, herausgeg. v. d. Kommission f. Umweltgefahren des Bundesgesundheitsamtes, Arbeitsgruppe Blei, Berlin: Verein f. Wasser- Boden- u. Luft-hygiene e. V., S. 9 (1972).
- (13) KNELSON, J. H., COULSTON, L. GOLDBERG, T. GRIFFIN, J. BRADELY: The role of clinical research in establishing standards for atmospheric lead. VDI - Berichte Nr. 203, S. 29 (1974).
- (14) LOHMANN, R., W. ULLMANN: Untersuchungen zur Bleiexposition bei Handsetzern in einer Berliner Druckerei. Papier und Druck 22, 59 (1973).
- (15) LEHNERT, G.: Diskussionsbeitrag. Blei und Umwelt, herausgeg. v. d. Kommission f. Umweltgefahren des Bundesgesundheitsamtes, Arbeitsgruppe Blei, Berlin: Verein f. Wasser- Boden- u. Luft-hygiene e. V., S. 76 (1972).

- (16) LEHNERT, G., H. MAS"ALL, D. SZADKOWSKI, K. H. SCHALLER:  
Berufliche Bleibelastung durch Autoabgase in Großstadtstraßen.  
Dtsch. med. Wschr., 20, 1097 (1970).
- (17) LORANT, P., K. SVOBODA: Untersuchungen über die Bleibe-  
lastung straßenstaubexponierter Berufsgruppen in Wien.  
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 4, 95 (1973).
- (18) MAPPES, R.: Standortbestimmung und Verbesserung von Sieb-  
untersuchungen bei Bleiarbeitern. Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeits-  
hyg. 4, 222 (1969).
- (19) MAPPES, R.: Untersuchungen über die maximal zulässige Ar-  
beitsplatzkonzentration für Blei. Zbl. Arbeitsmed. 20, 379 (1970).
- (20) MAPPES, R.: Diskussionsbeitrag. Blei und Umwelt, herausgeg.  
v. d. Kommission für Umweltgefahren des Bundesgesundheitsamtes,  
Arbeitsgruppe Blei, Berlin: Verein f. Wasser- Boden- u. Luft-  
hygiene e. V., S. 82 (1972).
- (21) MAUZERALL, D., S. GRANICK: The occurence and determination  
of delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine.  
J. biol. Chem. 219, 338 (1961).
- (22) RALPH, H., W. SCHUBERT, H. SANGL: Zur Frage der Bleibela-  
stung durch Autoabgase. Ein Beitrag zur Verwendbarkeit der Delta-  
Aminolaevulinsäure - Bestimmung im Harn als Kriterium für die  
umweltbedingte Bleibelastung. Zbl. Bakt. Hyg. 1. Abt., Orig. B.  
155, 470 (1972).

(23) REICHEL, G., F. WOBITH: Akute und chronische Wirkung von Straßenluft an verkehrsreicher Kreuzung auf die Lungenfunktion des Menschen, den CO-, Hb- und Blei - Gehalt des Bluts.

Int. Arch. Arbeitsmed. 26, 84 (1970).

(24) SANSONI, B.: Radiochemie und Analytik. Jahresbericht der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung m b H, München, S. 171 (1971).

(25) SATTLER, E. L.: Bleiaufnahme und Verteilung. Blei und Umwelt, herausgeg. v. d. Kommission f. Umweltgefahren des Bundesgesundheitsamtes, Arbeitsgruppe Blei, Berlin: Verein f. Wasser-Boden- u. Lufthygiene e. V., S. 79 (1972).

(26) SAWINSKY, A.: Leucozytenschädigung bei Bleiexposition.

Zschr. ges. Hyg. 17, 239 (1971).

(27) SCHLIPKÖTER, H.-W., F. POTT: Die pulmonale Resorption von Bleistaub. In: Die gesundheitl. Aspekte der Umweltverschmutzung durch Blei. Internat. Symposium, Kommission d. Europ.Gemeinschaften, United States Environmental Protection Agency, Amsterdam 2. - 6. Okt. 1972, S. 403.

(28) SCHLIPKÖTER, H.-W., F. POTT: Die gesundheitliche Bedeutung von Blei. VDI - Berichte Nr. 203, S. 24 (1974).

(29) SCHMIDT, D., B. SANSONI, W. KRACKE, F. DIETL, M. BAUCHINGER, W. STICH: Die Bleibelastung der Münchner Verkehrspolizei.

Münch. med. Wschr. 114, Nr. 41, 1761 (1972).

- (30) SCHMIDT, D., W. STICH: Diagnostische Kriterien erhöhter Bleiaufnahme. Münch. med. Wschr. 115, Nr. 4, 103 (1973).
- (31) SCHMIDT, D., W. STICH: Zur Frühdiagnostik der Bleiintoxikation: Schnellnachweise der Delta - Aminolaevulinsäure. Fortschr. Med. 8, 328 (1971).
- (32) SCHWANITZ, G., G. LEHNERT: Chromosomenschäden bei beruflicher Bleibelastung. Dtsch. med. Wschr. 32, 1636 (1970).
- (33) SHEILA, L. M., M. GIBSON, J. C. MACKENZIE, A. GOLDBERG: The diagnosis of industrial lead poisoning. Brit. J. industr. Med. 25, 40 (1968).
- (34) STÖVEN, D.: Referat III, 1 c über: Behavioural effects of lead and other heavy metals pollutants. Von D. BRYCE - SMITH. Zbl. Arbeitsmed. 10, 324 (1973).
- (35) SYMANSKI, H.-J.: Die gesundheitliche Bedeutung von Blei vom klinischen Standpunkt. VDI - Berichte Nr. 203, S. 52 (1974).
- (36) SZADKOWSKI, D., K. H. SCHALLER, K. RADUNSKI: Das Verhalten des Blutbleispiegels bei einigen internen Krankheiten. Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshygiene 2, 54 (1969).
- (37) WINKEL, A.: Über eine neue Methode zur Staubmessung. Staub, Reinhaltung der Luft 19, 253 (1959).
- (38) WINKEL, A.: Die Beurteilung von Staubgefahren durch gravimetrische Messungen am Arbeitsplatz. Staub 24, 1 (1964).

- (39) ZIELHUIS, R. L.: Biological Quality Guide for Inorganic Lead. Int. Arch. Arbeitsmed. 32, 103 (1974).
- (40) ZIELHUIS, R. L.: Lead Absorption and Public Health: An Appraisal of Hazards. Die gesundneitl. Aspekte der Umweltverschmutzung durch Blei. Internat. Symposium, Kommission d. Europ. Gemeinschaften, United States Environmental Protection Agency, Amsterdam 2. - 6. Okt. 1972, S. 631.
- (41) ZIELHUIS, R. L.: Interrelationship of biochemical responses to the absorption of inorganic lead. Arch. Environ. Health 23, 299 (1971).
- (42) ZÖLLNER, N.: Thannhausers Lehrbuch d. Stoffwechsels u. d. Stoffwechsel-Krankheiten. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Aufl., S. 918.



#### Anleitung zum Sammeln von 24-Std.-Urin.

Für die Untersuchungen, für welche wir Ihren Urin benötigen, ist es nötig, daß wir genau den Urin erhalten, den Sie im Laufe von 24 Std. ausscheiden. Diese Untersuchungen erfordern in unserem Labor einen erheblichen Aufwand. Damit das Ergebnis der Laboruntersuchungen nicht falsch wird und unsere Mühen nicht vergeblich sind, ist es nötig, daß Sie sich genau an die unten aufgeführten Anweisungen halten.

Ausserdem sollte der Urin so frisch wie möglich sein, denn einige der zu untersuchenden Substanzen, auf die es ankommt, werden beim Stehen an der Luft und in der Wärme zerstört.

#### Halten Sie sich bitte an die folgenden Empfehlungen:

Zum Sammeln des Urins erhalten Sie luftdicht verschließbare Plastikflaschen. Am Sammeltag geben Sie bitte den ersten Urin nach dem Aufstehen nicht ins Sammelgefäß sondern wie üblich ins Klosett. Aber Alle folgenden Urinportionen sind sorgfältig zu sammeln, wobei besonders zu achten ist, daß Sie vor dem Stuhlgang die Blase entleeren, weil es sich sonst nicht vermeiden läßt, daß mit dem Stuhl auch Urin abgeht.

Sie sammeln also alle Urinportionen im Laufe des Tages und der folgenden Nacht bis zum nächsten Morgen. Und nun geben Sie auch unbedingt noch den ersten Urin, nachdem Sie aufgestanden sind, ins Sammelgefäß. Damit das Sammeln des 24-Std.-Urins so genau wie möglich geschehen kann, ist es notwendig, daß Sie an diesem Tag etwa um die gleiche Zeit aufstehen wie am Vortag.



## DANKSAGUNG

Herrn Privatdozent Dr. J. Beckert möchte ich für die Überlassung und stete Förderung der vorliegenden Arbeit danken, sowie für zahlreiche anregende und weiterführende Gespräche.

Herrn Professor Dr. Dr. H. Eyer gilt mein Dank dafür, daß ich die Arbeit am Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie durchführen konnte.

Für fachliche Beratung und großzügige Hilfsbereitschaft danke ich Herrn Oberchemierat Dr. L. Winter vom Bayerischen Landesinstitut für Arbeitsmedizin in München.

Zahlreichen Mitarbeitern des Max-von-Pettenkofer-Instituts bin ich für die Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit zu Dank verpflichtet, insbesondere Frau G. Sinner für die unermüdlichen Ratschläge im Zusammenhang mit den Laborarbeiten.

## LEBENS LAUF

Am 28. 2. 1936 wurde ich als Tochter des Dipl. Ing. Heinrich Frielingsdorf und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Seifert in Nürnberg geboren. 1939 zog unsere Familie nach Regensburg. Hier besuchte ich von 1942 bis 1946 die Volksschule und von 1946 bis 1954 die Oberrealschule am Institut der Englischen Fräulein, wo ich im Juni 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend unterzog ich mich der Ausbildung zur medizinisch-technischen Assistentin an der Staatlichen Lehranstalt für medizinisch-technische Assistentinnen in München und machte dort im Frühjahr 1957 das Abschlussexamen.

Nach kurzer Tätigkeit als medizinisch-technische Assistentin in einer Münchner Privatklinik beschloß ich, Medizin zu studieren und immatrikulierte mich im Wintersemester 1957/58 an der Universität München. Nach einem Semester unterbrach ich das Studium wegen Verheiratung bis zum Jahr 1970. Im Sommersemester 1970 setzte ich das Medizin-Studium fort, bestand im Sommersemester 1972 die ärztliche Vorprüfung und im Juni 1976 die ärztliche Prüfung.

Vom 1. 8. 1976 bis 30. 11. 1976 arbeitete ich als Medizinalassistentin an der I. Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Harlaching. Gegenwärtig bin ich Medizinalassistentin an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ebersberg.







